

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fasturtec 1,5 mg/ml de pó e solvente para concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Fasturtec é uma enzima urato-oxidase recombinante produzida por modificação genética da estirpe *Saccharomyces cerevisiae*. Rasburicase é uma proteína tetramérica com subunidades idênticas com peso molecular de cerca de 34 kDa.

Após reconstituição, 1 ml de concentrado de Fasturtec contém 1,5 mg de rasburicase.

1 mg corresponde a 18,2 UAE*.

*Uma unidade de atividade enzimática (UAE) corresponde à atividade da enzima que transforma 1 µmol de ácido úrico em alantoína por minuto sob as seguintes condições operativas: +30 °C ± 1 °C TEA com tampão de pH 8,9.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada frasco para injetáveis de 1,5 mg/ml contém 0,091 mmol de sódio, que corresponde a 2,1 mg de sódio e o frasco para injetáveis de 7,5/5 ml contém 0,457 mmol de sódio, que corresponde a 10,5 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado estéril).

O pó é um pélete intacto ou fragmentado, de cor branca a esbranquiçada.

O solvente é um líquido límpido e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento e profilaxia da hiperuricemia aguda, para prevenir insuficiência renal aguda, em adultos, crianças e adolescentes (com idades entre os 0 e 17 anos) com doenças malignas hematológicas com volume tumoral elevado e em risco de lise ou regressão tumoral rápida aquando do início da quimioterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Fasturtec deve ser usado apenas imediatamente antes e durante o início da quimioterapia visto, até à data, não existirem dados suficientes para recomendar ciclos de tratamento múltiplos.

A dose recomendada de Fasturtec é 0,20 mg/kg/dia. Fasturtec administra-se uma vez por dia por perfusão intravenosa de 30 minutos em 50 ml de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). (ver secção 6.6).

A duração do tratamento com Fasturtec pode ter uma duração até 7 dias, a duração exata deve ser baseada na monitorização adequada dos níveis de ácido úrico no plasma e da avaliação clínica.

População pediátrica

Como não é necessário proceder a um ajuste da dose, a dose recomendada é de 0,20 mg/kg/dia.

Populações especiais

Doentes com afeção renal ou hepática: não é necessário proceder a um ajuste da dose.

Modo de administração

Fasturtec deve ser administrado sob a supervisão de um médico com experiência em quimioterapia de doenças malignas hematológicas.

A administração de rasburicase não implica qualquer alteração no momento em que se inicia a quimioterapia citostática.

A perfusão da solução de rasburicase deve ser feita durante 30 minutos. Para prevenir qualquer incompatibilidade medicamentosa, a perfusão da solução de rasburicase deve ser feita por uma via diferente da usada para a perfusão dos agentes quimioterápicos. Se não for possível usar uma via diferente, o sistema deve ser lavado com soro fisiológico entre a perfusão dos agentes quimioterápicos e a rasburicase. Para instruções de reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

Deve ter-se particular precaução durante o manuseamento da amostra para medição do ácido úrico plasmático, dado que a rasburicase pode degradar o ácido úrico *in vitro*, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes listados na secção 6.1.

Deficiência em G6PD e outras alterações metabólicas celulares conhecidas por causarem anemia hemolítica.

O peróxido de hidrogénio é um metabolito de conversão do ácido úrico em alantoina. De modo a prevenir uma possível anemia hemolítica induzida pelo peróxido de hidrogénio, a rasburicase está contraindicada nos doentes com estas alterações.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Tal como outras proteínas, a rasburicase tem a capacidade de induzir respostas alérgicas no ser humano, tais como anafilaxia, incluindo choque anafilático com potencial desfecho fatal. A experiência clínica com Fasturtec demonstra que os doentes devem ser rigorosamente monitorizados no que respeita ao aparecimento de efeitos indesejáveis tipo alérgico, especialmente reações de hipersensibilidade graves incluindo anafilaxia (ver secção 4.8). Em caso de reação alérgica grave, o tratamento deve ser imediatamente interrompido e iniciada terapêutica apropriada.

Deve ter-se precaução nos doentes com história de alergias atópicas.

Atualmente, os dados disponíveis sobre os doentes sob tratamento repetido com os diferentes esquemas de tratamento recomendados são insuficientes. Observaram-se anticorpos antirrasburicase em doentes sob tratamento e em voluntários sãos a quem se administrou rasburicase.

Foi referida metahemoglobinémia em doentes que receberam Fasturtec. Fasturtec deve ser imediata e permanentemente interrompido em doentes que desenvolveram metahemoglobinémia, devendo ser iniciadas as medidas apropriadas (ver secção 4.8).

Foi referida hemólise em doentes que receberam Fasturtec. Nesse caso, o tratamento deve ser imediata e permanentemente interrompido, devendo ser iniciadas as medidas apropriadas (ver secção 4.8).

A administração de Fasturtec diminui os níveis de ácido úrico para valores inferiores aos níveis normais e, através deste mecanismo, reduz a hipótese de desenvolvimento de insuficiência renal devido à precipitação de cristais de ácido úrico nos túbulos renais como consequência da hiperuricémia. A lise do tumor pode também resultar em hiperfosfatémia, hipercaliémia e

hipocalcémia. Fasturtec não é diretamente eficaz no tratamento destas anomalias. Assim, os doentes devem ser rigorosamente monitorizados.

Fasturtec não foi investigado em doentes com hiperuricémia, no âmbito de doenças mieloproliferativas.

De forma a assegurar uma determinação precisa dos níveis plasmáticos de ácido úrico durante o tratamento com Fasturtec, deve seguir-se um procedimento estrito de manuseamento da amostra (ver secção 6.6).

Este medicamento contém até 10,5 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 0,53% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação. Sendo a rasburicase ela própria uma enzima, não será um candidato provável a interações fármaco-fármaco.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de rasburicase em mulheres grávidas. Resultados de estudos em animais não podem ser interpretados devido à presença de urato-oxidase endógena nos modelos animais de referência. Devido ao facto de os efeitos teratogénicos da rasburicase não poderem ser excluídos, Fasturtec só deve ser utilizado durante a gravidez se estritamente necessário. Fasturtec não é recomendado em mulheres em idade fértil que não utilizem meios de contraceção.

Amamentação

Desconhece-se se a rasburicase é excretada no leite humano. Sendo uma proteína, é expectável que a dose para o lactente seja muito baixa. Durante o tratamento com Fasturtec, a vantagem de amamentar deve ser ponderada contra o potencial risco para o lactente.

Fertilidade

Não existem dados relativos ao efeito da rasburicase na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Fasturtec é administrado simultaneamente como tratamento de suporte com a quimioterapia citostática das doenças malignas em estado avançado, pelo que a causalidade dos efeitos adversos é difícil de avaliar devido ao número significativo de acontecimentos adversos esperados devido à doença subjacente e ao próprio tratamento.

As reacções adversas mais frequentemente notificadas foram náusea, vómitos, cefaleias, febre e diarreia.

Nos ensaios clínicos, o Fasturtec pode raramente provocar alterações hematológicas tais como hemólise, anemia hemolítica e metahemoglobinémia. A digestão enzimática de ácido úrico em alantoina pela rasburicase produz peróxido de hidrogénio, tendo sido observada anemia hemolítica ou metahemoglobinémia nalgumas populações de risco, tais como doentes com deficiência em G6PD.

As reações adversas de grau 3 ou 4 possivelmente atribuíveis ao Fasturtec, e notificadas nos ensaios clínicos, estão listadas abaixo, por classes de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas utilizando a seguinte convenção MedDRA como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Lista tabular de reações adversas

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecidos
Doenças do sangue e do sistema linfático			- Hemólise - Anemia Hemolítica - Metahemoglobinemia		
Doenças do sistema imunitário		- Alergia/reações alérgicas (comichões e urticária)	- Reações de hipersensibilidade graves	- Anafilaxia	- Choque anafilático*
Doenças do sistema nervoso	- Cefaleia +		- Convulsão*		- Contração involuntária do músculo*
Vasculopatias			- Hipotensão		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			- Broncoespasmo	- Rinite	
Doenças gastrointestinais	- Diarreia + - Vômitos+ - Náuseas+				
Perturbações gerais e alterações no local de administração	- Febre++				

* Choque anafilático incluindo potencial desfecho fatal

** De experiência pós-marketing

+ Pouco frequentes G3/4

++ Frequentes G3/4

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

De acordo com o mecanismo de ação de Fasturtec, uma sobredosagem induzirá concentrações plasmáticas de ácido úrico baixas ou não detetáveis e aumento da produção de peróxido de hidrogénio. Nos doentes em que se suspeite de uma sobredosagem deve monitorizar-se a hemoglobina e instituir-se medidas gerais de suporte visto não se conhecer um antídoto específico para Fasturtec.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 17 – Medicamentos usados para o tratamento de intoxicação por antineoplásicos, código ATC: V03AF07.

Mecanismo de ação

Nos humanos, o ácido úrico é o último passo da via catabólica das purinas. O aumento agudo nos níveis plasmáticos de ácido úrico, após a lise de um grande número de células malignas e durante a quimioterapia citostática, pode levar à degradação da função renal e insuficiência renal as quais estão relacionadas com a precipitação de cristais de ácido úrico nos túbulos renais. Rasburicase é um agente uricolítico altamente potente que cataliza a oxidação enzimática do ácido úrico em alantoína, substância hidrossolúvel, facilmente excretado por via renal.

A oxidação enzimática do ácido úrico induz a formação estequiométrica de peróxido de hidrogénio. O aumento de peróxido de hidrogénio acima dos níveis ambientais pode ser eliminado por antioxidantes endógenos e o único risco aumentado é na hemólise dos doentes com deficiência em G6PD e com anemia hereditária.

Nos voluntários sãos, no intervalo de dose de Fasturtec de 0,05 mg/kg a 0,20 mg/kg, observou-se uma acentuada redução dos níveis plasmáticos de ácido úrico, relacionada com a dose.

Eficácia clínica e segurança

Num estudo de fase III comparativo com distribuição aleatória, realizado em 52 doentes pediátricos, 27 doentes foram tratados com rasburicase utilizando a dose recomendada de 0,20 mg/kg/dia, por via intravenosa, durante 4 a 7 dias (≤ 5 anos: n=11; 6-12 anos: n=11; 13-17 anos: n=5), e 25 doentes com doses diárias de alopurinol por via oral, durante 4 a 8 dias. Os resultados mostraram um início de ação significativamente mais rápido de Fasturtec em relação ao alopurinol. Às 4 horas após a primeira dose, houve uma diferença significativa na média percentual da alteração da concentração plasmática basal de ácido úrico ($p<0,0001$) no grupo Fasturtec (-86,0%) quando comparado à do grupo alopurinol (-12,1%).

O tempo para a primeira comprovação da normalização do ácido úrico nos doentes com hiperuricémia é de 4 horas para Fasturtec e de 24 horas para o alopurinol. Além disso, o controle rápido do ácido úrico nesta população é acompanhado por melhorias na função renal. Por outro lado, isto permite uma eficiente excreção da sobrecarga de fosfato sérico prevenindo a consequente deterioração da função renal proveniente da precipitação cálcio/fósforo.

Num ensaio randomizado (1:1:1), multicêntrico, aberto, 275 doentes adultos com leucemia e linfoma em risco de hiperuricémia e síndrome da lise tumoral (TLS) foram tratados ou com rasburicase na dose de 0,2 mg/kg/dia, por via intravenosa, durante 5 dias (braço A: n=92) ou com rasburicase na dose de 0,2 mg/kg/dia, por via intravenosa, a partir do dia 1 até ao dia 3 seguido de alopurinol oral na dosagem de 300 mg uma vez por dia do dia 3 até ao dia 5 (sobreposição no dia 3: rasburicase e alopurinol administrados aproximadamente com 12 horas de intervalo) (braço B: n=92) ou com alopurinol oral numa dosagem de 300 mg uma vez por dia durante 5 dias (braço C: n=91). A taxa de resposta do ácido úrico (proporção de doentes com níveis plasmáticos de ácido úrico $\leq 7,5$ mg/dl a partir do dia 3 ao dia 7 após início do tratamento antihiperuricémico) foi de 87% no braço A, 78% no braço B e 66% no braço C. A taxa de resposta no braço A foi significativamente maior do que no braço C ($p=0,0009$); a taxa de resposta foi maior no braço B quando comparado com o braço C

embora esta diferença não seja estatisticamente significativa. Os níveis de ácido úrico foram <2 mg/dl em 96% dos doentes nos dois braços que continham rasburicase e em 5% dos doentes no braço com alopurinol às 4 horas do dia 1 da dose.

Os resultados de segurança dos doentes tratados com Fasturtec no estudo EFC4978 foram consistentes com o perfil de eventos adversos observado em ensaios clínicos prévios realizados predominantemente com doentes pediátricos.

Nos estudos clínicos principais, foram tratados 246 doentes pediátricos (idade média de 7 anos, desde os 0 aos 17) com doses de 0,15 mg/kg/dia ou 0,20 mg/kg/dia de rasburicase durante 1 a 8 dias (maioritariamente 5 a 7 dias). Os resultados de eficácia em 229 doentes avaliados demonstraram uma taxa de resposta global (normalização dos níveis plasmáticos de ácido úrico) de 96,1%. Os resultados de segurança em 246 doentes foram consistentes com o perfil de acontecimentos adversos na população em geral.

Nos estudos de segurança a longo prazo, uma análise dos dados de 867 doentes pediátricos (idade média de 7.3 anos, desde os 0 aos 17) tratados com 0,20 mg/kg/dia de rasburicase durante 1 a 24 dias (maioritariamente 1 a 4 dias) demonstraram resultados consistentes com os estudos clínicos principais em termos de eficácia e segurança.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da rasburicase foi avaliada tanto em doentes pediátricos como adultos com leucemia, linfoma ou doenças hematológicas malignas.

Absorção

Após perfusão de rasburicase na dose de 0,20 mg/kg, o estado de equilíbrio é atingido ao dia 2-3. Foi observada uma acumulação mínima de rasburicase ($<1,3$ vezes) entre os dias 1 e 5 de dosagem.

Distribuição

O volume médio de distribuição varia entre 110 e 127 ml/kg em doentes pediátricos e entre 75,8 a 138 ml/kg em doentes adultos, respetivamente, o qual é comparável ao volume vascular fisiológico.

Biotransformação

Rasburicase é uma proteína e, consequentemente: 1) não se espera que tenha ligação a proteínas, 2) espera-se que a degradação metabólica siga a via de outras proteínas, i.e. hidrólise peptídica, 3) não é um candidato provável a interações fármaco-fármaco.

Eliminação

A depuração da rasburicase foi cerca de 3,5 ml/kg. A semivida terminal média foi semelhante entre doentes adultos e pediátricos e variou entre 15,7 a 22,5 horas. A depuração encontra-se aumentada (cerca de 35%) nas crianças e adolescentes comparativamente aos adultos, o que resulta numa exposição sistémica inferior. A eliminação renal da rasburicase é considerada uma via menor para a depuração da rasburicase.

Populações de doentes especiais

Em adultos (≥ 18 anos de idade), idade, género, níveis basais de enzimas hepáticas e depuração da creatinina não tiveram impacto na farmacocinética da rasburicase. A comparação de um estudo cruzado revelou que após administração de rasburicase a 0,15 ou 0,20 mg/kg, a média geométrica dos valores de peso corporal com depuração normalizada foi aproximadamente 40% mais baixa nos japoneses ($n=20$) do que nos caucasianos ($n=26$).

Como se pensa que o metabolismo se faz por hidrólise peptídica, não se espera que uma função hepática alterada afete a farmacocinética.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade. A interpretação dos

estudos não clínicos é dificultada pela presença de urato-oxidase endógena nos modelos animais de referência.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó:

alanina
manitol
fosfato dissódico dodeca-hidratado
fosfato dissódico di-hidratado
fosfato monossódico di-hidratado.

Solvente:

poloxamero 188
água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros, exceto os mencionados na secção 6.6. Para prevenir qualquer incompatibilidade medicamentosa, a perfusão da solução de rasburicase deve ser feita por uma via diferente da usada para a perfusão dos agentes quimioterápicos. Se não for possível usar uma via diferente, o sistema deve ser lavado com soro fisiológico entre a perfusão dos agentes quimioterápicos e a da rasburicase.

Não se deve utilizar filtro para a perfusão.

Não usar qualquer solução de glucose para diluição devido a potencial incompatibilidade.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Recomenda-se a utilização imediata após reconstituição ou diluição. No entanto, demonstrou-se haver estabilidade para utilização durante 24 horas entre +2 °C e 8°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Pó no frasco para injetáveis: conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Guardar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação após reconstituição ou diluição do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Fasturtec é fornecido em embalagem de:

3 frascos para injetáveis com 1,5 mg de rasburicase e 3 ampolas com 1 ml de solvente. O pó está contido num frasco para injetáveis de 2 ml ou 3 ml de vidro incolor (tipo I) com tampa de borracha e o solvente numa ampola de 2 ml de vidro incolor (tipo I).

1 frasco para injetáveis com 7,5 mg de rasburicase e 1 ampola com 5 ml de solvente. O pó está contido num frasco para injetáveis de 10 ml de vidro incolor (tipo I) com tampa de borracha e o solvente numa ampola de 5 ml de vidro incolor (tipo I).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Rasburicase deve ser reconstituída com o volume total de solvente fornecido na ampola (o frasco com 1,5 mg de rasburicase deve ser reconstituído com a ampola com 1 ml de solvente; o frasco com 7,5 mg de rasburicase deve ser reconstituído com a ampola de 5 ml de solvente). A reconstituição resulta numa solução com a concentração de 1,5 mg/ml de rasburicase para ser posteriormente diluída com uma solução intravenosa de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

Reconstituição da solução:

Em condições assépticas controladas e validadas, juntar o conteúdo de uma ampola de solvente a um frasco para injetáveis contendo rasburicase e misturar fazendo rodar cuidadosamente.

Não agitar.

Observar antes da utilização. Apenas devem ser usadas soluções límpidas e incolores sem partículas. O medicamento é apenas para utilização única, pelo que qualquer porção de solução não utilizada deverá ser rejeitada.

O solvente não contém conservante, pelo que a solução reconstituída deverá ser diluída sob condições assépticas controladas e validadas.

Diluição antes da perfusão:

O volume necessário de solução reconstituída depende do peso do doente. Pode ser necessária a utilização de vários frascos de rasburicase para obter a quantidade de rasburicase indispensável para uma administração. O volume necessário de solução reconstituída, retirado de um ou mais frascos, deverá ser posteriormente diluído com solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) de forma a perfazer um volume total de 50 ml. A concentração de rasburicase na solução final para perfusão depende do peso do doente.

Como a solução reconstituída não contém conservante, a perfusão da solução diluída deverá ser feita imediatamente.

Perfusão:

A perfusão da solução final deverá ser feita durante 30 minutos.

Tratamento das amostras:

No caso de ser necessário monitorizar o ácido úrico, devem seguir-se os seguintes procedimentos de tratamento das amostras para evitar degradação *ex vivo*. A colheita de sangue deve ser feita em tubos previamente arrefecidos contendo heparina como anticoagulante. As amostras devem ser mergulhadas em banho de gelo/água. As amostras de plasma devem ser centrifugadas de imediato numa centrífuga previamente arrefecida (4°C). Finalmente, o plasma deve ser mantido num banho de água/gelo e a análise do ácido úrico feita no prazo de 4 horas.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/170/001-002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 fevereiro 2001

Data da última renovação: 9 fevereiro 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Sanofi Winthrop Industrie
Route d'Avignon
30390 Aramon
França

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Sanofi S.r.l.
Via Valcanello, 4
03012 Anagni (FR)
Itália

O folheto informativo que acompanha o medicamento deve mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM DE 3 FRASCOS PARA INJETÁVEIS DE PÓ E 3 AMPOLAS DE SOLVENTE

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fasturtec 1,5 mg/ml de pó e solvente para concentrado para solução para perfusão

rasburicase

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

rasburicase 1,5 mg/1 ml

rasburicase é produzido por modificação genética em estirpe *Saccharomyces cerevisiae*.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

O pó contém também: alanina, manitol, fosfato dissódico dodeca-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, fosfato monossódico di-hidratado.

Solvente: poloxamero 188, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para concentrado para solução para perfusão

3 frascos para injetáveis e 3 ampolas

1,5 mg/1 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

É necessário proceder à reconstituição com todo o solvente, 1 ml, contido na ampola

Via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

Utilizar imediatamente após a reconstituição ou diluição

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar

Conservar na embalagem original de forma a proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/170/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

PÓ/FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Fasturtec 1,5 mg/ml de pó para concentrado estéril
rasburicase
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1,5 mg

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SOLVENTE/AMPOLA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Solvente para rasburicase 1,5 mg

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTÉUDO DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM DE 1 FRASCO PARA INJETÁVEIS DE PÓ e 1 AMPOLA DE SOLVENTE****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Fasturtec 1,5 mg/ml de pó e solvente para concentrado para solução para perfusão

rasburicase

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

rasburicase 7,5 mg/5 ml

rasburicase é produzido por modificação genética em estirpe *Saccharomyces cerevisiae*

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

O pó contém também: alanina, manitol, fosfato dissódico dodeca-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, fosfato monossódico dihidratado.

Solvente: poloxamero 188, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis e 1 ampola

7,5 mg/5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar folheto informativo antes de utilizar.

É necessário proceder à reconstituição com todo o solvente, 5 ml, contido na ampola

Via intravenosa

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

Utilizar imediatamente após reconstituição ou diluição

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar

Conservar na embalagem original de forma a proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/170/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

PÓ/FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Fasturtec 1,5 mg/ml de pó para concentrado estéril
rasburicase
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTÉUDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

7,5 mg

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SOLVENTE/AMPOLA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Solvente para rasburicase 7,5 mg

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTÉUDO DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Fasturtec 1,5 mg/ml de pó e solvente para concentrado para solução para perfusão. rasburicase

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico hospitalar.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico hospitalar. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Fasturtec e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Fasturtec
3. Como utilizar Fasturtec
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Fasturtec
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Fasturtec e para que é utilizado

A substância ativa que o Fasturtec contém é a rasburicase.

A rasburicase é utilizada no tratamento ou prevenção de níveis sanguíneos elevados de ácido úrico em adultos, crianças e adolescentes (com idades entre os 0 e os 17 anos) com alterações das células sanguíneas (doenças hematológicas) que estejam em vias de (ou já) a receber tratamento de quimioterapia.

Quando é efetuado o tratamento de quimioterapia, as células cancerígenas são destruídas, libertando grandes quantidades de ácido úrico para a corrente sanguínea.

O Fasturtec atua de forma a que o ácido úrico possa ser removido do corpo humano através dos rins.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Fasturtec

Não utilize Fasturtec se:

- tiver **alergia** (hipersensibilidade) à rasburicase, a outra uricase ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- tem história conhecida de **anemia hemolítica**, (uma doença provocada pela degradação anormal dos glóbulos vermelhos).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico hospitalar se teve uma história de qualquer tipo de alergia.

Informe o seu médico se alguma vez teve qualquer tipo de reações alérgicas devido a outros medicamentos: Fasturtec pode causar reações de tipo alérgico, tais como anafilaxia grave incluindo choque anafilático (reações alérgicas repentinas fatais ou com risco de vida).

Informe o seu médico imediatamente se tiver algum dos seguintes sintomas:

- inchaço da face, lábios, língua ou garganta
- tosse e espirros
- dificuldade em respirar ou em engolir
- erupções, comichão ou urticária (erupção tipo irritação) na pele

Estes podem ser os primeiros sinais de que uma reação alérgica grave está a ocorrer. O seu tratamento com Fasturtec pode necessitar de ser interrompido, e pode precisar de tratamento adicional.

Desconhece-se se a probabilidade de ocorrer uma reação alérgica é superior no caso da repetição do tratamento com Fasturtec.

Em casos de alterações sanguíneas nas quais os glóbulos vermelhos sofrem uma degradação anormal (hemólise) ou apresentam níveis anormais de pigmento sanguíneo (metahemoglobinemia), o seu médico irá descontinuar imediatamente e permanentemente o tratamento com Fasturtec.

Outros medicamentos e Fasturtec

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Gravidez e amamentação

Informe o seu médico se estiver grávida, ou se achar que poderá estar grávida, ou se estiver a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não está disponível informação sobre a capacidade de condução e utilização de máquinas.

Fasturtec contém sódio

Este medicamento contém até 10,5 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis. Isto é equivalente a 0,53% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como utilizar Fasturtec

Deverá efetuar a administração de Fasturtec antes ou durante o início do seu esquema de quimioterapia.

O Fasturtec é injetado lentamente numa veia, processo que deverá durar cerca de 30 minutos.

A sua dose será calculada de acordo com o seu peso.

A dose recomendada é de 0,20 mg por kg de peso por dia tanto nas crianças como nos adultos.

Este medicamento será administrado uma vez por dia, durante um período de tempo não superior a 7 dias.

Durante o tratamento com Fasturtec, o seu médico irá efetuar análises ao sangue para poder verificar os níveis de ácido úrico e decidir por quanto tempo vai prolongar-se o seu tratamento.

O seu médico poderá também fazer análises ao seu sangue para se certificar de que não manifesta qualquer tipo de alteração sanguínea.

Se lhe for administrado mais Fasturtec do que deveria

Se tal acontecer, o médico irá monitorizar de forma apertada os efeitos nos seus glóbulos vermelhos e tratar qualquer sintoma subsequente.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico hospitalar.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Fasturtec será administrado ao mesmo tempo que outros medicamentos que também podem causar efeitos secundários.

Se notar a ocorrência súbita de:

- inchaço da face, lábios, língua ou outra parte do seu corpo
- falta de ar, pieira ou problemas respiratórios
- erupção cutânea, comichão ou picadas

Informe imediatamente o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico uma vez que estes podem ser sinais de uma reação alérgica grave (anafilaxia). Estas reações são raras (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas).

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- diarreia
- vômitos
- náusea
- dor de cabeça
- febre

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- reações alérgicas, principalmente erupções cutâneas e urticária.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- reações de hipersensibilidade graves, tais como anafilaxia (rara) incluindo choque anafilático (frequência desconhecida) que pode ser fatal
- tensão arterial baixa (hipotensão)
- pieira ou dificuldades respiratórias (broncoespasmo)
- alterações sanguíneas tais como uma alteração no sangue em que os glóbulos vermelhos sofrem uma degradação anormal (hemólise), destruição (anemia hemolítica) ou apresentam níveis anormais de pigmento sanguíneo (metahemoglobinemia)
- ataques (convulsões).

Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1 000 pessoas):

- Corrimento ou obstrução nasal, espirros, dor ou pressão facial (rinite).

Frequência desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

- movimentos musculares involuntários (contração muscular involuntária).

Se tiver algum destes efeitos secundários, informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico hospitalar.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico hospitalar. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Fasturtec

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
Não utilize este medicamento se verificar que a solução não está límpida e/ou contém partículas.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Fasturtec

- A substância ativa é a rasburicase 1,5 mg/ml. A rasburicase é produzida por modificação genética num micro-organismo conhecido como *Saccharomyces cerevisiae*.
- Os outros componentes do pó são: alanina, manitol, fosfato dissódico dodeca-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, fosfato monossódico di-hidratado.
- Os outros componentes do solvente são: poloxamero 188, água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Fasturtec e o conteúdo da embalagem

O Fasturtec é fornecido na forma de pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado estéril) com um solvente.

O pó é um pélete intacto de cor branca a esbranquiçada.

O solvente é um líquido límpido e incolor.

Embalagem de 3 frascos para injetáveis com 1,5 mg de rasburicase e 3 ampolas com 1 ml de solvente. O pó está contido num frasco para injetáveis de 2ml ou 3 ml de vidro incolor com tampa de borracha e o solvente numa ampola de 2 ml de vidro incolor.

Embalagem de 1 frasco para injetáveis com 7,5 mg de rasburicase e 1 ampola com 5 ml de solvente. O pó está contido num frasco para injetáveis de 10 ml de vidro incolor com tampa de borracha e o solvente numa ampola de 5 ml de vidro incolor.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

Fabricante

Sanofi S.r.l.
Via Valcanello, 4
03012 Anagni (FR)
Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België /Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 04 36 996

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

Magyarország

sanofi-aventis zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

SanofiS.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 (0) 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi sp. z o.o

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +44 (0) 800 035 2525

Outras fontes de informação

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de saúde:

Ver secção 3 “Como utilizar Fasturtec” e informação prática sobre a preparação e manuseamento fornecida abaixo.

O Fasturtec pode ser reconstituído com o volume total de solvente fornecido (por ex. o frasco para injetáveis de rasburicase 1,5 mg será reconstituído com uma ampola de 1 ml de solvente; o frasco para injetáveis de 7,5 mg de rasburicase será reconstituído com uma ampola de 5 ml de solvente). A reconstituição origina uma solução com uma concentração de 1,5 mg/ml para ser diluída posteriormente com cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

Reconstituição da solução:

Em condições assépticas controladas e validadas, juntar o conteúdo de uma ampola de solvente a um frasco para injetáveis contendo rasburicase e misturar fazendo rodar cuidadosamente.

Não agitar.

Inspecionar visualmente antes da utilização. Apenas devem ser usadas soluções límpidas e incolores sem partículas.

O medicamento é apenas para utilização única, pelo que qualquer porção de solução não utilizada deverá ser rejeitada.

O solvente não contém conservante, pelo que a solução reconstituída deverá ser diluída sob condições assépticas controladas e validadas.

Diluição antes da perfusão:

O volume de solução reconstituída necessário depende do peso do doente. Pode ser necessária a utilização de vários frascos de rasburicase para obter a quantidade de rasburicase indispensável para uma administração. O volume de solução reconstituída necessário, retirado de um ou mais frascos, deverá ser posteriormente diluído com solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) de forma a perfazer um volume total de 50 ml. A concentração de rasburicase na solução final para perfusão depende do peso do doente.

Como a solução reconstituída não contém conservante, a perfusão da solução diluída deverá ser feita imediatamente.

Perfusão:

A perfusão da solução final deverá ser feita durante 30 minutos.

Tratamento das amostras:

No caso de ser necessário monitorizar o ácido úrico, devem seguir-se os seguintes procedimentos de tratamento das amostras para evitar degradação *ex vivo*. A colheita de sangue deve ser feita em tubos previamente arrefecidos contendo heparina como anticoagulante. As amostras devem ser mergulhadas em banho de gelo/água. As amostras de plasma devem ser centrifugadas de imediato numa centrífuga previamente arrefecida (4 °C). Finalmente, o plasma deve ser mantido num banho de água/gelo e a análise do ácido úrico feita no prazo de 4 horas.